

**PRODUCTION OF 4-CHLORO-3-HYDROXYBUTYRONITRILE**

**Patent number:** JP63316758  
**Publication date:** 1988-12-26  
**Inventor:** KASAI NAOYA others: 03  
**Applicant:** OSAKA SODA CO LTD  
**Classification:**  
- international: C07C121/34; C07C120/00  
- european:  
**Application number:** JP19870153038 19870618  
**Priority number(s):**

**Report a data error here**

**Abstract of JP63316758**

**PURPOSE:** To obtain the titled compound useful as a synthetic intermediate for pharmaceuticals, nutrients, etc., in high purity and yield, by reacting epichlorohydrin with a cyanide under weakly basic condition.

**CONSTITUTION:** Epichlorohydrin is made to react with a cyanide in a mixture of water and alcohols under weakly basic condition (pH8.0-10.0) at 20-25 deg.C for 1.5-4hr to obtain the objective (R)-4-chloro-3-hydroxybutyronitrile as a colorless oily substance. The cyanide is preferably potassium cyanide or sodium cyanide and the acid is preferably acetic acid. The objective compound can be converted to a high-purity (R)-carnitine by reacting the trimethylamine and hydrolyzing the an acid. Furthermore, it can be converted to (R)-4-amino-3- hydroxybutyric acid by reacting the ammonia and hydrolyzing with an acid. The produced compounds have cerebral metabolism improving action, cerebral blood flow increasing action, hypotensive action, sedative action, etc.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Patent Abstracts of Japan

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-316758

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>C 07 C 121/34  
120/00

識別記号

庁内整理番号

Z-7327-4H

⑬ 公開 昭和63年(1988)12月26日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全3頁)

⑭ 発明の名称 4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルの製法

⑮ 特 願 昭62-153038

⑯ 出 願 昭62(1987)6月18日

⑰ 発 明 者	笠 井	尚 哉	兵庫県尼崎市大島2丁目35-1
⑰ 発 明 者	坂 口	和 彦	大阪府豊中市南桜塚2丁目7-1-211
⑰ 発 明 者	高 野	誠 一	宮城県泉市加茂1丁目16-4
⑰ 発 明 者	小 笠 原	国 郎	宮城県仙台市旭ヶ丘2丁目37-32
⑱ 出 願 人	大阪曹達株式会社 大阪府大阪市西区江戸堀1丁目10番8号		
⑲ 代 理 人	弁理士 門 多 透		

## 明 細 書

1. 発明の名称 4-クロル-3-ヒドロキシ  
ブチロニトリルの製法

## 2. 特許請求の範囲

(1) エピクロルヒドリンを弱塩基性条件下で青酸塩と反応させることを特徴とする4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルの製法。

(2) エピクロルヒドリン及び4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルが光学活性体である特許請求の範囲第1項記載の製法。

(3) 青酸塩がシアン化カリウム、シアン化ナトリウムである特許請求の範囲第1項もしくは第2項記載の製法。

## 3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は医薬品である(R)-カルニチン及び(R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸を合成するための中間体として有用な(R)-4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルの製法に関する。

## (従来技術とその問題点)

(R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸は、その薬効として脳代謝改善作用、脳血流量増加作用、血圧降下作用、鎮静作用等がある。現在ラセミ体で使用されているが、生物活性を示すのは(R)体であり、したがって(R)体のみを高純度で得ることが重要である。また(R)-カルニチンはビタミンB<sub>12</sub>と称せられ、その優れた生物活性により、栄養剤、医薬品として注目されている。

(R)-カルニチンを得るために(R)-4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルを経由する方法としてd-マンニトールを出発原料とする方法がある(特開昭57-16532号)。この方法によると出発原料から目的中間体である(R)-4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルまで7段階を要し、総収率が低く工業的生産には適さない。

また、エピクロルヒドリンにシアン化ナトリウムカリウムの水溶液と酢酸水溶液を同時添加して

中性条件下で反応させて4-クロル-3-ヒドロキシニトリルを得る方法があるが、収率が65.5%と低収率である(J. Chem. Soc., 3123頁(1950))。

他に(R)-カルニチン及び(R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸の製法として現在までに報告されているのは次のごとくである。

- i) L-アスコルビン酸を出発原料とする方法(J. Am. Chem. Soc., 第102巻, 6304頁(1980))。
- ii) L-アラビノースを出発原料とする方法(Acta. Chem. Scand. B, 第37巻, 344頁(1983))。
- iii) シャープレス酸化により不斉合成する方法(J. Org. Chem., 第49巻, 3707頁(1984))。
- iv) 酵素及び微生物を利用する方法(Tetrahedron Lett., 第25巻, 5235頁(1984), Tetrahedron Lett., 第26巻, 101頁(1985), J. Bull. Soc. Chem. Fr., 103頁(1980), J. Am. Chem. Soc., 第105巻, 5925頁(1983), Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 第23巻, 151頁(1984), J. Am. Chem. Soc., 第107巻, 4028頁(1985))。
- v) (2S, 4R)-N-アセチル-4-ヒドロ

法である。

本発明方法によって得られる(R)-4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルはトリメチルアミンと反応させた後、酸加水分解により高純度の(R)-カルニチンに変換することができ、またアンモニアと反応させた後、酸加水分解により高純度の(R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸に変換できる点で有用な中間体である。

本発明方法はラセミ体のエピクロルヒドリンを用いてラセミ体の4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルを得ることもできるが、光学活性体の原料を用いて光学活性体の製品を得ることが上記の理由により特に有用である。

(R)-エピクロルヒドリンより(R)-4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルを合成する反応は胃酸の付加反応である。その反応条件としてpHの調整が目的生成物の収率に大きく関係し、弱塩基性下で反応を行う必要があり、最適のpHは8.0~10.0である。溶媒は水とアルコール類の混合溶媒が好ましい。胃酸塩としてはシアン化カリ

キシブチリンを出発原料とする方法(Synthesis 424頁(1986))。

vi) カルニチン及び4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸誘導体の分割による方法(特公昭40-3891, 特公昭43-8248, 特公昭43-26849, 特公昭43-26850, 特公昭47-6609, 特開昭51-100026, 特開昭52-133920, 特開昭52-133933, 特開昭55-13299, 特開昭59-199666)。

以上の方法のうちi) ii) は工程数の多いこと、iii) は生成物の光学純度の低いこと、iv) は反応温度の低い、あるいは生成物の光学純度の低いこと、v) は出発原料が高価であること、vi) は最高収率が50%であって得られた物質の50%は失われること等の点でそれぞれ問題が残る。

(問題点を解決するための手段)

本発明者は上記の問題点を解決するために種々検討を行った結果、本発明を完成した。

すなわち本発明はエピクロルヒドリンを弱塩基性条件下で胃酸塩と反応させることを特徴とする4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルの製

法。シアン化ナトリウムが好ましく、酸としては酢酸が好ましい。反応温度は20~25℃が最適であり、1.5~4時間で反応は終了する。反応後溶液をエーテル抽出し、このエーテル層を洗浄し乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣を減圧蒸留して無色油状の(R)-4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルが得られる。

#### 実施例

この実施例において使用される光学活性なエピクロルヒドリンは本出願人の出願に係る特開昭61-132196号、特願昭60-147065号に記載の方法により得られたものである。

(R)-エピクロルヒドリン(9.25g, 100mmol)をエタノール(21ml)に溶かし、室温で攪拌しながら、シアン化カリウム水溶液(9.90g, 150mmol, 0.35M)と2.5N酢酸水溶液とを15分間同時に滴下し、その際液性をpH 8.0~10.0、温度24℃以下に保った。さらに2時間攪拌を続けた。反応後液をエーテルで抽出し、このエーテル層を飽和食塩水により洗浄し、さらに硫酸マグネシウムに

より乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を減圧蒸留し(139~141°C/13mmHg)、無色油状の(R)-4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリル 9.37gを得た(収率78.4%)。

( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 17.25° (C, 1.02, MeOH)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$

2.70 (2H, d, J = 6.0Hz, -CH<sub>2</sub>-CN)

3.20~3.45 (1H, br, exchangeable with D<sub>2</sub>O, -OH)

3.62 (2H, d, J = 5.4Hz, -CH<sub>2</sub>-Cl)

3.95~4.30 (1H, m, -CH(OH)-)

IR  $\nu$  max (cm<sup>-1</sup>) : 3432 (OH),

2260 (CN)

#### (発明の効果)

本発明によって得られた(R)-4-クロル-3-ヒドロキシブチロニトリルは、前記のごとく高純度の(R)-カルニチンあるいは(R)-4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸に変換できる。中性条件下で同様の反応を、行う従来方法に比較し、本発明方法によれば高純度の(R)-4-クロル

-3-ヒドロキシブチロニトリルを75~80%の収率で得られるので、10%以上の収率の向上が可能である。

出願人 大阪曹達株式会社

代理人 弁理士 門多 透